

Koponyasérülést követő endokrin eltérések gyermekkorban

Dr. Niederland Tamás

Petz Aladár Megyei Oktató Kórház Gyermekendokrin Gondozó
Győr

Epidemiológiai adatok

A koponyatrauma (TBI) jelentősége óriási addig amíg az USA-ban a Sclerosis multiplex éves incidenciája 10500, a traumás gerincvelő sérülés 11000, a HIV AIDS 53000, a TBI éves incidenciája 1500000 körüli érték. AZ USA-ban 15 másodpercenként szenved valaki koponyasérülést. Ezen betegség csoport halálozása is köztudottan óriási, szintén az Egyesült Államokból származó adatok alapján a TBI éves halálozása 50000 körüli, óriási a kórházi felvételek száma is ez kb évi 235000 fel-vételt jelent, a sürgősségi ellátásban részesülők száma kb évi 1100000 – Ezek az állami statisztikákból előkereshető adatok amiben nincsenek bent a magánorvosi ellátásban részesülők, illetve azon TBI-s esetek amelyek orvosi ellátásban nem részesülnek.

Magyarországi adatokkal Góth Miklós professzor úr (OGYK I. Belklinika) becslése alapján rendelkezünk. Országunkban a TBI kb 77000 embert érinthet, a TBI miatt hospitalizáltak száma 20000 fő körül lehet, ezen betegség csoport éves halálozását 1900 fő körülire becsüli.

Benvenga S, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:1353-1361 adatai alapján a koponyasérülés leggyakoribb oka a közlekedési balesetek 75% előfordulással, ezt követi a leeséssel járó balesetek 9,4% a lőfegyver, tompa sérülések 4,5–4,5% részesedése, a munkahelyi balesetek 2,8% a bántalmazások 2% részesedéssel.

Az életkori megoszlásokat figyelembe véve a TBI a gyermekkor és fiatal felnőttkorban fordul elő legnagyobb számban.

TBI következményei

A koponyasérülés következményei rendkívül szerteágazóak lehetnek. A koponyatraumát szenvedett egyének nagy része a helyszínen meghalhat (német adatok szerint 69% meghal a kórházba érkezés előtt) De előfordulhatnak:

- | | |
|---------------------|----------------------|
| ○ Törés | – Fejfájás |
| ○ Bénulások | – Látászavarok |
| ○ Hemiparesis | – Photosensitivitás |
| ○ Fájdalom | – Görcsök |
| ○ Kóros kimerültség | – Dysphagia/aphagia |
| ○ Alvászavarok | – Ízézés, szaglás z. |
| ○ Libido csökkenés | – Beszédzavarok |
| ○ Impotencia | – Psyhés zavarok |
| ○ Mozgászavarok | – Cognitivzavarok |
| ○ Hypothalamus- | – Depresszió |
| Hypophysis sérülés | – Agresszió |
| ENDOKRIN zavarok | |

TBI Endokrin következményei

A koponyasérülést követő endokrin eltérések rendkívül gyakoriak, első ránézésre talán hihetetlenül soknak is tűnnek, de az elmúlt évek endokrin kutatásai beigazolták ezen nagy számok valóságát. Az 1.táblázatban a nemzetközi irodalomban legtöbbet idézett szerzők TBI-t követő endokrin eltérések adatait az 1. táblázat tartalmazza.

A táblázatból látható, hogy az első szerző adatait kivéve (mely metaanalízis) viszonylag kis eset számú közleményekről van szó. Kiemelném, hogy 2005-ig bezárólag koponyatraumát szenvedett gyermekek endokrin vizsgálatára vonatkozó nemzetközi publikáció nem jelent meg az irodalomban.

Az endokrin eltérések ilyen nagy száma a hypothalamo-hypophysealis (H-H) rendszer nagy fokú sérülékenységből a vérellátás speciális voltával magyarázható. Az agyalapi mirigy első lebeny vérellátásának 70-90% -t a hosszú hypophysealis portális rendszer biztosítja ezen vénás rendszer a dorsum sellen keresztül éri el a hypopysis első lebenyének területét és ezzel a ténnyel magyarázható a rendkívüli sérülékenysége.

Ezenkívül sérülhet a H-H rendszer direkt trauma hatására, illetve az agy oedema, vasospasmus, hypotensio, hypoxia következtében. Az első lebenyben a legsérülékenyebb endokrin sejtvonalai a gonadotropin

hormon termelő rendszer, a növekedési hormon (GH) termelő rendszer és az ACTH-t termelő rendszer.

Az agyalapi mirigy hátsó lebenye a vérellátását a rövid hypophysealis portális vénás rendszeren keresztül kapja ezért a hátsó lebeny kevésbé sérülékeny.

1. táblázat

	Beteganyag	Betegszám M/F	Endokrin elv %	GHD %
Benvenga 2000.JCEM	Felnőtt	357 5:1	80%	24 %
Kelly 2000JNeurosurg	Felnőtt	22 18/4	36,4%	28%
Lieberman 2001.JCEM	Felnőtt	70 46/24	50%	15%
Agha 2004.Clin.Endo.	Adolesc/F	50 38/12	80%	18%
Aimaretti 2004.GH.IGF.R.	Felnőtt	87 60/27	50%	22%
Bondanelli 2004.J.N.Trauma	Felnőtt	50 40/10	54%	28%

A klinikai gyakorlatban a koponyatrauma súlyosságának megítélésére jól ismert és jól alkalmazható Glasgow Coma Score rendszer a TBI-t követő endokrin következmények jóslása megítélése szempontjából teljesen alkalmatlannak bizonyult. Az 1. táblázatban felsorolt szerzők mindegyike azt hangsúlyozza, hogy a koponyatrauma GCS szerinti súlyossága és az endokrin eltérések súlyossága vagy hiánya között semmiféle korreláció nem vonható.

A hormonális eltérések egy sajátos időbeli lefutást mutatnak. A leggyakoribb hormonális eltérések a balesetet követő 0–6 hónap között

jelenhetnek meg, de ezen időszak alatt egyes hormonális eltérések meg is szűnhetnek, vagy a hormon hiány súlyossága csökkenhet elsősorban a gonadotropin hormon vonatkozásában). Viszont ugyanúgy a kezdeti állapothoz viszonyítva új hormonális defektusok is megjelenhetnek ezen időszak alatt. 6 hónap után már új endokrin eltérés nem szokott kialakulni, de ugyanígy ha egy eltérés 6 hónapig nem szűnt meg, akkor annak a sejtvonalnak a regenerálódása már 6 hónap múlva nem várható.

Meglepő eredményt kapott Benvenga 357 beteg adatainak feldolgozása kapcsán. A koponyatrauma és az endokrin diagnózis felállítása között eltelt időt vizsgálva azt találta, hogy csak az esetek 70%-ban születik meg az endokrin diagnózis a koponyatraumát követő első évben. A traumát követő 2–3–4 években 4–5% gyakorisággal állítanak föl endokrin diagnózist, de a trauma után 20 évvel is kerülnek endokrin esetek felfedezésre. Nyilván nem arról van szó, hogy ennyi idővel a trauma után jelentkeznének az endokrin tünetek. Sokkal inkább arról van szó, hogy a TBI-t követően nem kerülnek kellő időben felismerésre ezen tünetek, vagy azért mert azok nem elég kifejezettek, vagy mert az orvos nem gondol rá!

Saját vizsgálati eredményeink

Klinikai vizsgálatainkat 2003. október 1. és 2004. február 28. között végeztük a győri Petz Aladár Megyei Oktató Kórház Gyermekosztályán. 38 korábban az osztályunkon ápolott koponyasérülést szenvedett gyermek szüleinek küldtünk ki értesítést. A vizsgálatba való belépés előtt a szülők és a gyermekek részvételi szándékukat aláírásukkal igazolták.

A két vizsgálaton 28 gyermek jelent meg.

Vizsgálatainkat a baleset után átlagosan 3 évvel végeztük.

Az első vizsgálat során anamnézis felvétel, fizikális vizsgálat, és az auxiológiai paraméterek rögzítése, valamint L-dopa teszt történt. Vérvételek a növekedési hormon szintek meghatározására a Dopaflex bevételeitől számított 0,30 és 60 percben történtek.

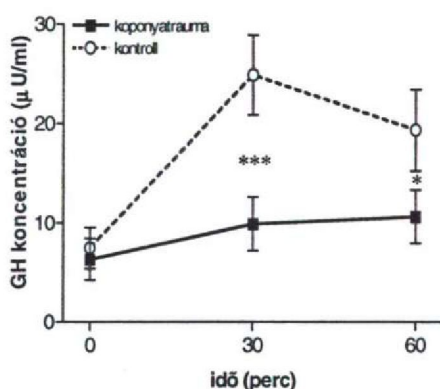
A második vizsgálaton került sor az inzulin tolerancia teszt (ITT) elvégzésére, amely során a bazális és stimulált GH és kortizol szinteket mértük. A teszt során 0,1 NE/ttkg Actrapidot adtunk intravénásan. A vizsgálatot a hazai és nemzetközi ajánlásokkal összhangban akkor tartottuk értékelhetőnek, ha a vércukor szint a vizsgálat során bármikor 2,2 mmol/l szint alá csökkent. Ezt a provokációs tesztet kombináltuk

thyreotropin-releasing hormon (TRH-Antepan, JenaPharma, Németország, 200 µg, i.v.) adásával. A TRH adásával a hypophysis első lebenyében termelődő thyroidea-stimuláló hormon (TSH) és a prolaktin (PRL) elválasztást kívántuk vizsgálni. A vérmintákból GH, kortizol, TSH és PRL szint meghatározások történtek a vizsgálat 0–15–30–60 percében. A 0 perces minták szabad T4 (fT4) és T3 mérését is elvégeztünk. A két provokációs teszt között legalább három napos időkülönbséget tartottunk.

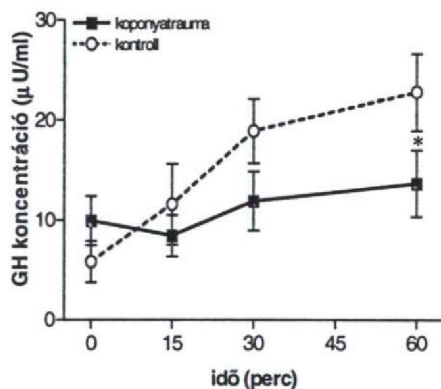
Kontroll csoportként 21 hasonló korú, alacsonynövés miatt korábban kivizsgált, de GH hiányban nem szenvedő gyermek szolgált (átlagéletkor $10,5 \pm 3,2$ év). A kontroll csoport hormon meghatározásai is a fenti két provokációs teszttel, azonos laboratóriumi módszerekkel történt.

A statisztikai feldolgozás során Newman–Keuls multiplex összehasonlító tesztet, Friedman tesztet, Dunn-féle multiplex összehasonlító tesztet, páratlan t-tesztet, vagy Mann–Whitney tesztet használtunk.

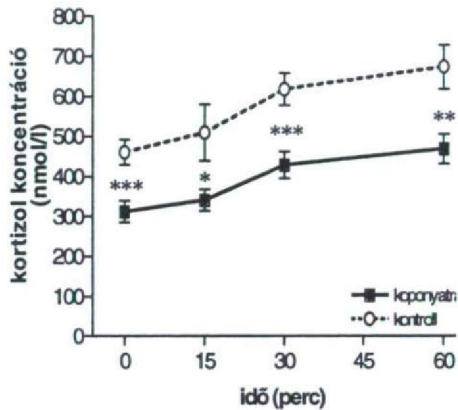
Eredményeinket az 1.–9. ábrák tartalmazzák.



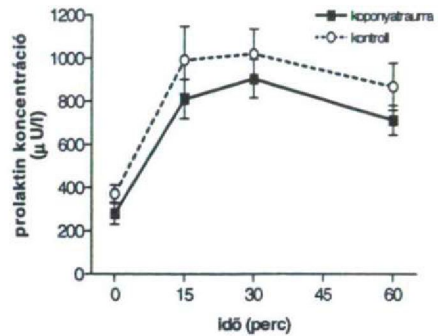
1. ábra. Az L-Dopa teszt során mért GH értékek a koponyatraumás és kontrolcsoportban. $p < 0,05$, ** $p < 0,001$



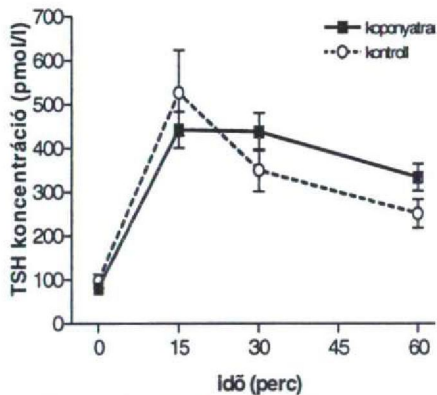
2. ábra. Az ITT teszt során mért GH értékek a koponyatraumás és a kontroll csoportban. * $p = 0,0113$



3. ábra. Az ITT teszt során mért kortizol szintek a koponyatraumás és a kontroll csoportban. * $p < 0,0$, ** $p < 0,0$, *** $p < 0,001$

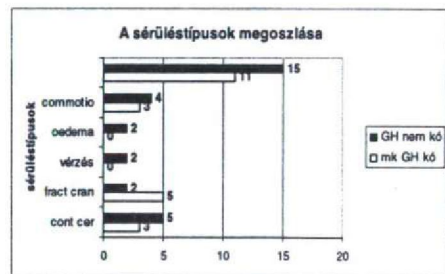


5. ábra. A TRH stimulációs teszt során észlelt prolactin szintek a koponyatraumás és a kontroll csoportban



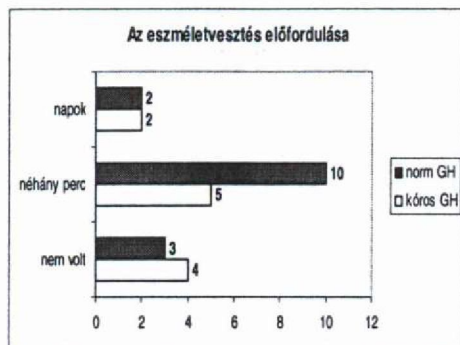
4. ábra. A TRH stimulációs teszt során észlelt TSH szintek a koponyatraumás és a kontroll csoportban

Kóros GH tesztek és a sérülés típusok



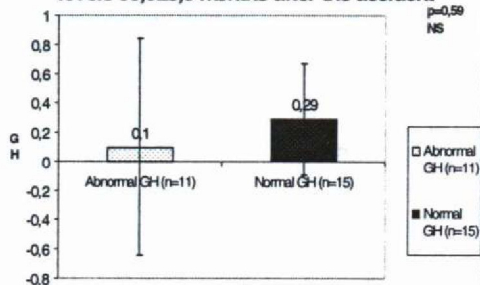
6. ábra. A sérüléstípusok megoszlása a mindkét GH tesztben kóros és a normál GH tesztet produkáló betegek csoportjában

Az eszméletvesztés időtartama



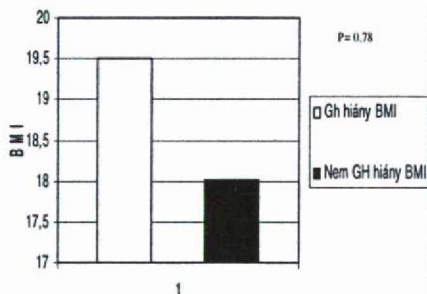
7. ábra. Az eszméletvesztés időtartama a mindkét GH tesztben kóros és a normál GH tesztet produkáló betegek csoportjában

The SDS of heights of TBI patients with abnormal (n=11) and normal (n=15) GH levels 30,6±8,3 months after the accident



8. ábra. A magasság SDS értékek a mindkét tesztben kóros és a normál GH tesztet produkáló betegek csoportjában 30,6±8,3 hónappal a baleset után

GH hiányos és nem GH hiányos csoport BMI átlagai



9. ábra. A GH hiányos és nem GH hiányos betegek BMI értékei

Következtetéseink

A hazai és a nemzetközi irodalomban elsőként tudtunk igazolni koponya-traumát követő endokrin eltéréseket még tünetmentes, gyermekkorú populációban, átlagban 30 hónappal a sérülést követően.

A vizsgált gyermekek 42%-ánál mutatunk ki kórosan alacsony GH választ mind a DOPA mint az ITT tesztel.

A kórosan alacsony GH válasszal rendelkező betegeknél magasság SDS csökkenést észleltünk a normál GH válasszal rendelkezőkhöz képest, ez a

magasság SDS csökkenés azonban statisztikailag még nem bizonyult szignifikánsnak. Valószínűleg a balesettől eltelt idő relatív rövide, és feltehetőleg a baleset előtti magas percentil tartományban lévő testmagasságok következtében. Ugyanígy ebben a vizsgált csoportban a BMI még nem szignifikáns növekedését is tapasztaltuk

A vizsgált koponyatraumás gyermekek 68%-ánál tudtunk valamilyen endokrin eltérést kimutatni, ezek közül klinikailag legnagyobb jelentősége a feltételezhetően alacsony ACTH szint következtében kialakult kórosan alacsony cortisol válasznak volt, hiszen ennek a stressz-tűrőképesség csökkenése miatt életveszélyes következményei is lehetnek.

TRH teszttel a TSH és prolactin válaszban nem találtunk eltérést.

Eredményeink azt sejtetik, hogy a koponyatrauma súlyossága és a hormonális következmények között nincs összefüggés.

Azonnali endokrinológia kezelést igényel a TBI után kialakuló ACTH, TSH, és ADH hiány.

A GH hiány koponyatraumát követő magas előfordulási aránya miatt ezen sérülést elszenvedett gyerekeknél a növekedési ütem nyomon követése rendkívül fontos. A koponyasérülést követően arra kérjük a háziorvos kollégákat hogy a traumát követő két éven keresztül fél évente, utána évente azonos testmagasság mérővel ellenőrizzék a gyermekek testmagasságát. Amennyiben a növekedési ütemük a kor és nem szerinti normál értékhez képest csökken akkor a gyermekendokrin centrumok egyikébe irányítsák a beteget.

A kórházi orvos kollégák felé a kérésünk pedig az, hogy a zárójelentésekben szerepeltessék a növekedési ütem ellenőrzésének és az egyéb lehetséges endokrin tünetek figyelésének fontosságát.

A koponyatraumát követő hypopituitarismus megnyilvánulhat még a nemi érés késésében, menstruációs zavarban, mellékvese elégtelenség, pajzsmirigy hormon hiány jelentkezésében, vagy a folyadék forgalom zavarában.

A koponyatraumát szenvedett gyermekek ellátása endokrinológiai szempontból is egy nagy odafigyelést igénylő komplex feladat.

Irodalom:

Benvenga S., Campenni A., Ruggeri R.A., Trimarchi F.: Hypopituitarism secondary to head trauma. *J Clin Endocrinol Metab* 85, 1353-1361, 2000

Kelly D.F., Gonzalo I.T., Cohan P., Berman N., Swerdloff R., Wang C.: Hypopituitarism following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a preliminary report. *J Neurosurg* 93, 743-752, 2000.

Lieberman S.A., Oberoi A.L., Gilkinson C.R., Masel B.E., Urban R.J.: Prevalence of neuroendocrine dysfunction in patients recovering from traumatic brain injury. *J Clin Endocrinol Metab* 86, 2752-2756, 2001.

Agha A., Rogers B., Mylotte D., Taleb F., Tormey W., Phillips J., Thompson C. J.: Neuroendocrine dysfunction in the acute phase of traumatic brain injury. *Clin Endocrinol* 60, 584-591, 2004.

Aimaretti G., Ambrosio M.R., Di Sommat C., Fuscus A., Cannovo S., Gasperi M., Scaroni C., De Marniss L., Benvenga S.: Traumatic brain injury and subarachnoid haemorrhage are conditions at high risk for hypopituitarism: screening study at 3 months after the brain injury. *Clin Endocrinol* 61, 320-326, 2004.

Bondanelli M., De Marinis L., Ambrosio M.R., Monesi M., Valle D., Zatelli M.C., Fusco A., Bianchi A., Farneti N., Degli Uberti E.C.: Occurrence of pituitary dysfunction following traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 21, 685-96, 2004.

Cassanueva, F.F., Leal, A., Koltowska-Haggstrom, M., Jonsson, P., Goth, M.I. Traumatic brain injury as a relevant cause of growth hormone deficiency in adults: A KIMS-based study. *Arch Phys Med Rehabil* 3, 463-68, 2005.

Ghigo, E., Masel, B., Aimaretti, G., et al. Consensus guidelines on screening for hypopituitarism following traumatic brain injury. *Brain Inj* 19, 711-24, 2005.